

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-124479

(43)Date of publication of application : 13.05.1997

(51)Int.Cl.

A61K 31/41  
A61K 7/00  
A61K 7/48  
A61K 31/415  
A61K 31/425  
A61K 31/44  
C07D213/38  
C07D235/20  
C07D249/02

(21)Application number : 08-214121

(71)Applicant : L'OREAL SA

(22)Date of filing : 26.07.1996

(72)Inventor : GALEY JEAN BAPTISTE  
DUMATS JACQUELINE

(30)Priority

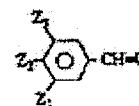
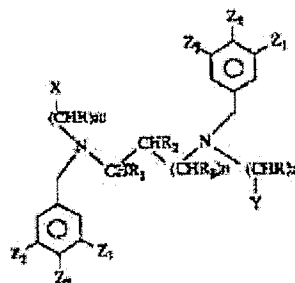
Priority number : 95 9509118    Priority date : 26.07.1995    Priority country : FR

## (54) N,N'-DI-(ARALKYL)-N,N'-DI(2-AZAARALKYL) ALKYLENEDIAMINE AND ITS USE IN MEDICINAL AND COSMETIC COMPOSITION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a novel compound which protects organisms from oxidative stress and is useful for preventing skins from aging.

SOLUTION: This novel compound is N,N'-di(aralkyl)-N,N'-di(2-azaaralkyl)-alkylene diamine represented by formula I [n is 0, 1, 2; m is 1, 2, 3; R, R<sub>1</sub>, -R<sub>3</sub> are each H, a straight or branched 1-4C alkyl; X and Y are each an N- containing aromatic heterocyclic ring in the 2-position; Z<sub>1</sub>-Z<sub>3</sub> are each H, a straight and branched 1-4C alkyl or a group of -OR<sub>4</sub> (R<sub>4</sub> is H, a straight or branched 1-4C alkyl)], its salts and metal complexes, typically N,N'-bis(3,4,5-trimethoxy-benzyl)-N,N'-bis(2-tetrazolyl-1-ethyl)ethylenediamine. The compound of formula I is obtained by reaction of an aromatic aldehyde with an alkylenediamine of formula III, catalytic hydrogenation of the diimine product and treatment of the reduction product with a halogen compound.



(11)特許出願公開番号

特開平9-124479

(43)公開日 平成9年(1997)5月13日

|   |       |        |               |        |
|---|-------|--------|---------------|--------|
| (51)Int.Cl. <sup>6</sup>  | 識別記号  | 庁内整理番号 | F I           | 技術表示箇所 |
| A 6 1 K 31/41   | A E D |        | A 6 1 K 31/41 | A E D  |
| 7/00  |       |        | 7/00          | D      |
|   |       |        |               | W      |
| 7/48  |       |        | 7/48          |        |
| 31/415  | A B N |        | 31/415        | A B N  |
| <div style="text-align: right;">           審査請求 未請求 請求項の数13 F D (全 8 頁) 最終頁に続く         </div> |       |        |               |        |

|             |                 |         |  |
|-------------|-----------------|---------|--|
| (21)出願番号    | 特願平8-214121     | (71)出願人 | 595100370<br>ロレアル<br>L' OREAL<br>フランス国, 75008 パリ ル ロワイヤル, 14 |
| (22)出願日     | 平成8年(1996)7月26日 | (72)発明者 | ジャン・パティスト ギャレイ<br>フランス国, 93600 オーナイ・ス・ボワ,<br>リュ シャルル ドルダン 12 |
| (31)優先権主張番号 | 9509118         | (72)発明者 | ジャクリーヌ デュマ<br>フランス国, 93420 ビルバント, リュ<br>ア、クロワーズ 13           |
| (32)優先日     | 1995年7月26日      | (74)代理人 | 弁理士 松井 光夫  |
| (33)優先権主張国  | フランス (FR)       |         |  |

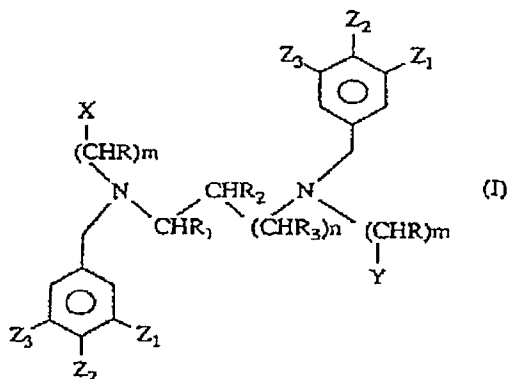
(54)【発明の名称】 N, N'-ジ(アラルキル)-N, N'-ジ(2-アザアラルキル)アルキレンジアミン、及び  
医薬品及び化粧品組成物におけるその使用法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】  $N, N'$  -ジ (アラルキル) - $N, N'$  -ジ (アザアラルキル) アルキレンジアミンの新規な誘導体を提供する。

【解決手段】 下記一般式（I）に相当するN，N′－ジ（アラルキル）－N，N′－ジ（2－アザアラルキル）アルキレンジアミン、及びその塩及び金属錯体。

C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> のアルキル基を示し、R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub>、又は R<sub>2</sub> 及び R<sub>3</sub> は一緒になって 5 又は 6 員環を形成することができ、X 及び Y は、位置 2 において窒素を含む芳香族複素環を示し、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub> 及び Z<sub>3</sub> は、水素原子、直鎖又は分岐の C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> のアルキル基、-OR<sub>4</sub> 基又は -NR<sub>4</sub>R'<sub>4</sub> 基を示し、R<sub>4</sub> 及び R'<sub>4</sub> は、水素原子、あるいは直鎖又は分岐の C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> のアルキル基を示す)

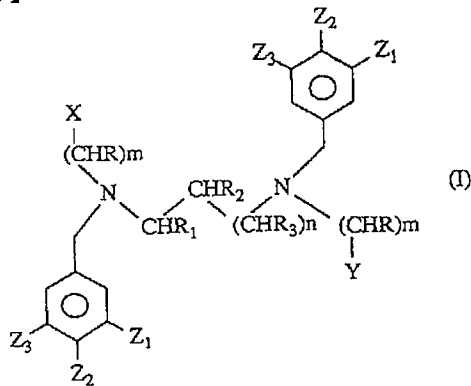


(式中、 $n$ は0、1又は2、 $m$ は1、2又は3、 $R$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ は、水素原子あるいは直鎖又は分岐の

## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記一般式 (I) に相当する N, N'-ジ (アラルキル) - N, N'-ジ (2-アザアラルキル) アルキレンジアミン、及びその塩及び金属錯体

## 【化 1】



(ここで、n は 0、1 又は 2 であり、m は 1、2 又は 3 であり、R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 及び R<sub>3</sub> は、水素原子あるいは直鎖又は分岐の C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> のアルキル基を示し、これらの基は、同一であっても又は異なってもよく、R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub>、又は R<sub>2</sub> 及び R<sub>3</sub> は一緒になって 5 又は 6 員環を形成することができ、X 及び Y は、位置 2 において窒素を含む芳香族複素環を示し、これらの基は、同一であっても又は異なってもよく、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub> 及び Z<sub>3</sub> は、水素原子、直鎖又は分岐の C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> のアルキル基、-OR<sub>4</sub> 基又は -NR<sub>4</sub> R<sub>4</sub> 基を示し、これらの基は、同一であっても又は異なってもよく、R<sub>4</sub> 及び R<sub>4</sub>' は、水素原子、あるいは直鎖又は分岐の C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> のアルキル基を示す。)

【請求項 2】 直鎖又は分岐のアルキル基が、メチル、エチル、イソプロピル及びターシャリーブチル基から選ばれる請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】 位置 2 において窒素を含む芳香族複素環が、2-ピリジル、2,4-ピリミジル、2,4,6-トリアジル、2-イミダゾリル、2-ピロリル、2-テトラゾリル、4-チアゾリル、2-メチル-4-チアゾリル又は 2-ベンゾイミダゾリル基から選ばれる請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】 基 Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub> 及び Z<sub>3</sub> の少なくとも一つがメトキシ基を示す請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】 塩が、硫酸、塩酸、硝酸及びリン酸から選ばれる鉱酸の付加を有するところの請求項 1~4 のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項 6】 錯体が、塩化亜鉛又は塩化カルシウムを付加することにより形成されている請求項 1~4 のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項 7】 該化合物が、N, N'-ビス-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-N, N'-ビス-(2-テトラゾリル-1-エチル)エチレンジアミン、N, N'-ビス-(3,4,5-トリメトキシベンジ

ル)-N, N'-ビス-(2-ピリジル-メチル)エチレンジアミン、N, N'-ビス-(2-メチル-チアゾール-4-イルメチル)-N, N'-ビス-(3,4,5-トリメトキシベンジル)エチレンジアミン、N, N'-ビス-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-N, N'-ビス-(3,4,5-トリメトキシベンジル)エチレンジアミンから選ばれるところの請求項 1~6 のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項 8】 医薬品又は化粧品に許容し得る媒体中に請求項 1~7 のいずれか一つに記載の化学式 (I) に相当する少なくとも一つの化合物を含むところの医薬品組成物又は化粧品組成物。

【請求項 9】 該組成物が、組成物の全重量に対して 0.001~10 重量%の比率で化学式 (I) に相当する化合物を含むところの請求項 8 記載の組成物。

【請求項 10】 アンチ-リポパーオキシダント、生物学的還元剤、酸素失活剤、酵素、スーパーオキシドジスムターゼ (SOD) 又は SOD 様物質、グルタチオンペルオキシダーゼ又はセレンに基く系から選ばれる少なくとも一つの活性成分を更に含むところの請求項 8 又は 9 記載の化合物。

【請求項 11】 ある病理学的状態に結び付いた酸化ストレス状態の治療のために向られる医薬品組成物の調製のために請求項 1~7 のいずれか一つに記載の化学式 (I) に従う化合物を用いる方法。

【請求項 12】 皮膚の老化を防止するめに向られる化粧品組成物及び/又は医薬品組成物の調製において請求項 1~7 のいずれか一つに記載の化学式 (I) に相当する化合物を用いる方法。

【請求項 13】 医薬品組成物及び化粧品組成物における酸化防止剤として請求項 1~7 のいずれか一つに記載の化学式 (I) に相当する化合物を用いる方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、N, N'-ジ (アラルキル) - N, N'-ジ (2-アザアラルキル) アルキレンジアミンに関し、該化合物は、酸化ストレス (oxidizing stress) に対して生物体を保護するために医薬品組成物及び化粧品組成物において使用される。

## 【0002】

【従来の技術】多くの生理病理学的状態及び病理学的状態において、酸化ストレスは、酸化防止剤-酸化促進剤バランスの不均衡として定義される。この不均衡は、生きている組織内で制御されない酸化プロセスを誘発し、これらのプロセスは、酸化されたフリーラジカルと関係し、そしてとりわけ、生物学的分子及び巨大分子上に酸化損傷をもたらす。

【0003】とりわけ、炎症、老化、紫外線及び電離放射線に対する暴露、発癌、再灌流虚血、毒性及び/又はある薬剤の作用形式を含む多くの生理病理学的状態は、

酸化ストレスを引き起し、促進し、伴い、あるいは酸化ストレスの直接の結果である。

【0004】酸化ストレスの間に、鉄は、内在する貯蔵部位からフェリチンとして放出され、そして次いで、ある反応、とりわけ、強い酸化損傷の原因となることが知られているヒドロキシルラジカルを形成するフェントン

アンド ハーバー - ワイス (the Fenton and Haber-Weiss) 反応に加わることができることが示されている。ヒドロキシルラジカルに対する保護を確実にするために、ヒドロキシルラジカルを捕らえることができるものの分子、例えば D - マンニトール、安息香酸、又は DMSO を使用することが提案された。しかしながら、ヒドロキシルラジカルは、特に反応性に富んでおり、そしてこれらの捕捉剤の比較的多くの量が、ヒドロキシルラジカルの潜在的な標的を意味している全ての生物学的分子と競争するために使用されなければならない、そして該使用は、これらの捕捉剤により持ち出される毒性の問題の結果としてある困難性を引き起す。

【0005】更に、ヒドロキシルラジカルに対する保護を確実にするために、鉄が、フェントン アンド ハーバー - ワイス反応に加わることを防ぐために、鉄キレート化剤、とりわけ、デフェロキサミン又はジエチレントリアミン五酢酸 (DTPA) を使用することが提案された。

【0006】それにもかかわらず、これらのキレート剤の殆どは、比較的安全性があり、そして鉄の代謝を妨げることができ、そしてある酵素又はヘモタンパク例えばヘモグロビンの活性部位の鉄をキレート化することができる。

【0007】国際特許出願国際公開第 WO 94/11338 号公報は、鉄と錯体を形成し得るある化合物の使用を提案し、該化合物の安定度定数は低く、それによりその使用に関係付けられる毒性の危険性を減じる。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】同様のメカニズムに従って挙動するところの物質についての新たな研究の結果として、改善された生物学的有効性を示す化合物の新規な種類の合成が首尾よく達成された。該現象は今まで、先行技術に従う鉄キレート化剤を使用して得られなかった。

【0009】更に、これらの新規な化合物は鉄と共に錯体を形成し、該錯体の会合定数は公知のキレート剤、例えばデフェロキサミンの会合定数より低いことが発見された。更に、毒性の危険性は、熱力学的理由のためにこれらがトランスフェリンから鉄を追い出すことができない程度にまで減少した。

【0010】加えて、本発明に従う化合物における鉄の酸化還元電位は、ヒドロキシルラジカルが他の分子を攻撃し得る前に、還元形において過酸化水素と反応できてヒドロキシルラジカルを形成する (これは分子内芳香族

ヒドロキシル化プロセスにより準化学量論的方法において直ちに捕らえられる) ところの生理的還元剤を使用し、化合物が還元され得るようなものである。

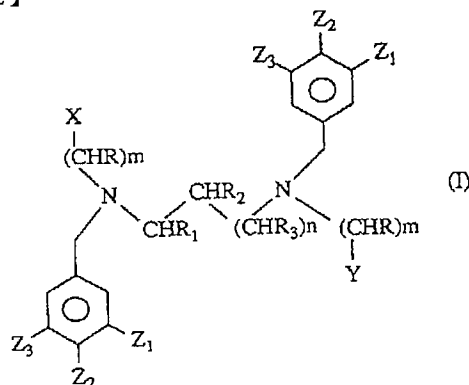
【0011】分子内ヒドロキシル化の結果として、これらの化合物は、第五番目又は第六番目の鉄配位部位を占めることができる芳香族ヒドロキシ基を持つ。第二鉄 (II) のためのフェノラート基の高い親和度があるとするれば、これは、数オーダーだけ錯体の安定性を上昇する効果、及び酸化損傷を引き起す触媒における鉄の後の参加を防ぐ効果を持つ。

【0012】

【課題を解決するための手段】即ち、本発明は、新規な化合物の表題の下に、下記一般式 (I) で表され得るところの N, N' - ジ (アラルキル) - N, N' - ジ (2 - アザアラルキル) アルキレンジアミン及びその塩及び金属錯体に関する

【0013】

【化 2】



(ここで、n は 0、1 又は 2 であり、m は 1、2 又は 3 であり、R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 及び R<sub>3</sub> は、水素原子あるいは直鎖又は分岐の C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> のアルキル基を示し、これらの基は、同一であっても又は異なってもよく、R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub>、又は R<sub>2</sub> 及び R<sub>3</sub> は一緒になって 5 又は 6 員環を形成することができ、X 及び Y は、位置 2 において窒素を含む芳香族複素環を示し、これらの基は、同一であっても又は異なってもよく、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub> 及び Z<sub>3</sub> は、水素原子、直鎖又は分岐の C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> のアルキル基、-OR<sub>4</sub> 基又は -NR<sub>4</sub> R'<sub>4</sub> 基を示し、これらの基は、同一であっても又は異なってもよく、R<sub>4</sub> 及び R'<sub>4</sub> は、水素原子、あるいは直鎖又は分岐の C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> のアルキル基を示す。)

【0014】好ましい態様として、(2) 直鎖又は分岐のアルキル基が、メチル、エチル、イソプロピル及びターシャリーブチル基から選ばれる上記 (1) 記載の化合物、(3) 位置 2 において窒素を含む芳香族複素環が、2 - ピリジル、2, 4 - ピリミジル、2, 4, 6 - トリアジル、2 - イミダゾリル、2 - ピロリル、2 - テトラゾリル、4 - チアゾリル、2 - メチル - 4 - チアゾリル又は 2 - ベンゾイミダゾリル基から選ばれる上記 (1)

記載の化合物、(4) 基  $Z_1$ 、 $Z_2$  及び  $Z_3$  の少なくとも一つがメトキシ基を示す上記(1)記載の化合物。

(5) 塩が、硫酸、塩酸、硝酸及びリン酸から選ばれる鉱酸の付加を有するところの上記(1)～(4)のいずれか一つに記載の化合物、(6) 錯体が、塩化亜鉛又は塩化カルシウムを付加することにより形成されている上記(1)～(4)のいずれか一つに記載の化合物、

(7) 該化合物が、 $N$ 、 $N'$ -ビス-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)- $N$ 、 $N'$ -ビス-(2-テトラゾリル-1-エチル)エチレンジアミン、 $N$ 、 $N'$ -ビス-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)- $N$ 、 $N'$ -ビス-(2-ピリジル-メチル)エチレンジアミン、 $N$ 、 $N'$ -ビス-(2-メチル-チアゾール-4-イルメチル)- $N$ 、 $N'$ -ビス-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)エチレンジアミン、 $N$ 、 $N'$ -ビス-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)- $N$ 、 $N'$ -ビス-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)エチレンジアミンから選ばれるところの上記(1)～(6)のいずれか一つに記載の化合物、(8) 医薬品又は化粧品に許容し得る媒体中に上記(1)～(7)のいずれか一つに記載の化学式(I)に相当する少なくとも一つの化合物を含むところの医薬品組成物又は化粧品組成物、

(9) 該組成物が、組成物の全重量に対して0.001～10重量%の比率で化学式(I)に相当する化合物を含むところの上記(8)記載の組成物、(10) アンチ-リポパーオキシダント、生物学的還元剤、酸素失活剤、酵素、スーパーオキシドジスムターゼ(SOD)又はSOD様物質、グルタチオンペルオキシダーゼ又はセレンに基く系から選ばれる少なくとも一つの活性成分を更に含むところの上記(8)又は(9)記載の化合物、(11) ある病理学的状態に結び付いた酸化ストレス状態の治療のために向られる医薬品組成物の調製のために上記(1)～(7)のいずれか一つに記載の化学式(I)に従う化合物を用いる方法、(12) 皮膚の老化を防止するために向られる化粧品組成物及び/又は医薬品組成物の調製において上記(1)～(7)のいずれか一つに記載の化学式(I)に相当する化合物を用いる方法、(13) 医薬品組成物及び化粧品組成物における酸化防止剤として上記(1)～(7)のいずれか一つに記載の化学式

(I)に相当する化合物を用いる方法を挙げることができ

#### 【0015】

【発明の実施の形態】表現「直鎖又は分岐の $C_1$ ～ $C_4$ のアルキル基」は、例えば、メチル、エチル、イソプロピル及びターシャリーブチル基のような基を示す。

【0016】 $R_1$  及び  $R_2$ 、又は  $R_2$  及び  $R_3$  が一緒になって5又は6員環を形成する時、この環は、置換されていてもよいシクロペンチル又はシクロヘキシル環である。同一であっても又は異なってもよいX及びYが、位置2において窒素を含む芳香族複素環を示す時、

該窒素含有芳香族複素環は、2-ピリジル、2, 4-ピリミジル、2, 4, 6-トリアジル、2-イミダゾリル、2-ピロリル、2-テトラゾリル、4-チアゾリル、2-メチル-4-チアゾリル又は2-ベンゾイミダゾリル基であり得る。

【0017】本発明に従う化合物の第一の好ましい実施態様によれば、基  $Z_1$ 、 $Z_2$  及び  $Z_3$  は電子供与体基であり、そして好ましくは、少なくとも一つのメトキシ基を示す。

【0018】化学式(I)に相当する化合物の塩のうち、鉱酸、例えば硫酸、塩酸、硝酸又はリン酸の付加を有する塩が挙げられ得る。

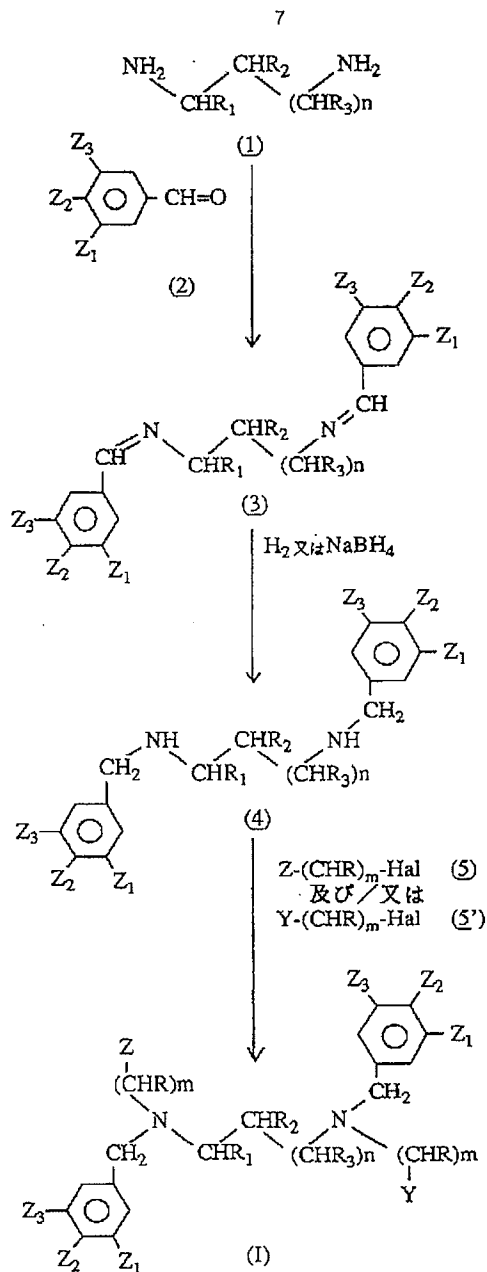
【0019】錯体のうち、塩化亜鉛又は塩化カルシウムを付加することにより形成されるものが挙げられ得る。

【0020】化学式(I)に相当する化合物を示す化合物の例として、 $N$ 、 $N'$ -ビス-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)- $N$ 、 $N'$ -ビス-(2-テトラゾリル-1-エチル)エチレンジアミン、 $N$ 、 $N'$ -ビス-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)- $N$ 、 $N'$ -ビス-(2-ピリジルメチル)エチレンジアミン、 $N$ 、 $N'$ -ビス-(2-メチル-チアゾール-4-イルメチル)- $N$ 、 $N'$ -ビス-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)エチレンジアミン、 $N$ 、 $N'$ -ビス-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)- $N$ 、 $N'$ -ビス-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)エチレンジアミンが挙げられ得る。

【0021】本発明はまた、一般式(I)に相当する化合物の調製法に関し、そして、それは次の反応図表により示され得る。

#### 【0022】

#### 【化3】



本発明に従う手法は、溶媒の沸点未満の温度において有機溶媒中で、化学式 (2) に相当する芳香族アルデヒドと化学式 (1) に相当するアルキレンジアミンとを反応することより成る。単離されるか否かにかかわらず、得られたジイミン (3) は次いで、化学式 (4) に相当するジアミンを与えるために、水素化ホウ素ナトリウムの存在下にあるいは接触水素化により還元される。

【0023】ジイミン (4) は次に、化学式 (5) 及び/又は (5') に相当するハロゲン化合物 (ここで、Hal は好ましくは、塩素又は臭素原子である) を使用して、塩基性媒体例えば炭酸ナトリウムの存在下で処理される。

【0024】抽出及び乾燥後に、一般式 (I) に相当する化合物が得られる。

【0025】本発明は更に、化粧品又は医薬的に許容される媒体中に、少なくとも一つの化学式 (I) に相当する

る化合物又はその金属塩若しくは錯体の一つを含む化粧品組成物又は医薬品組成物に関する。

【0026】これらの組成物中に、化学式 (I) に相当する活性な化合物が通常、組成物の全重量に対して 0.001~10 重量%の比率で存在する。

【0027】化粧品組成物は、種々の慣用の形態、例えば、軟膏、クリーム、ポマード、ゲル、スプレー、ローション、エマルジョン及び小胞状分散物において存在し得る。

10 【0028】更に、本発明に従う組成物において、化学式 (I) に相当する化合物は、酸化防止剤活性の高い水準をもたらし、そして従って、これらを酸化から保護し得たことが分かった。

【0029】化学式 (I) に相当する化合物が、医薬的処置の一部として使用される時、投与は、経口的に、局所的に、又は非経口的に行われることができ、医薬的に許容される媒体は選ばれる投与形態に依存する。投与量は通常、1~1,000 mg/kg/日の範囲である。

20 【0030】本発明に従う医薬品組成物は特に、ある病理学的状態に結び付いた酸化ストレス状態を治療するために意図されており、そしてとりわけ、神経変成疾病、例えばパーキンソン病、慢性炎症、再灌流虚血症候群、いくつかの薬剤の毒性例えばある生体異物、及び鉄の過負荷を治療するために意図されている。

【0031】本発明に従う組成物において、化学式 (I) に相当する化合物は、好ましい実施態様に従って、少なくとも一つの他の活性な物質 (又は他のアンチフリーラジカル物質) と組み合わせられ得る。これらの物質はより好ましくは、

- 30
- アンチ-リポパーオキシダント、例えばビタミン E、トロロックス (trolox)、及び BHT (ブチルヒドロキソトルエン)、
  - 生物学的還元剤、例えば還元グルタチオン及びその誘導体、ビタミン C 及びその誘導体、
  - 一重項酸素失活剤、例えば  $\beta$ -カロチン、
  - 過酸化水素を分解し得る系、そしてとりわけ、共基質の存在下における酵素例えばカタラーゼ又はペルオキシダーゼ、
  - スーパーオキシドアニオン保護系、例えば、スーパーオキシドジスムターゼ (SOD) 又は SOD 様系、例えば Mn デスフェラル (desferal) 又はジイソプロピルサリチル酸銅
  - 有機ヒドロペルオキシドを分解し得る系、例えばグルタチオンペルオキシダーゼ又はセレンに基く系から選ばれ得る。

【0032】化学式 (I) に相当する化合物及び、上記で定義されたような活性な物質又はアンチフリーラジカル物質が、同じ組成物内に併有されることができ、あるいはこれらは別々に使用され得る。

50 【0033】次の実施例は、化学式 (I) に相当する化

化合物の調製方法及び、医薬品及び化粧品分野におけるその使用法を説明するために提供される。

#### 【0034】

【実施例】 実施例1～3は、本発明の化合物の調製についての実施例である。

#### 【0035】

##### 【実施例1】

N, N'-ビス-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)-N, N'-ビス-(2-ピリジルメチル)エチレンジアミンの調製

1) 1リットルの三つ首フラスコ中に、50gの3, 4, 5-トリメトキシベンズアルデヒドが、300ミリリットルのメタノール中の環境温度における懸濁状態で入れられた。混合物は、完全な溶解を得るために40℃で加熱された。そして8.5ミリリットルのエチレンジアミンが滴下された。混合物は次いで、放置して環境温度に戻された。ジアミン添加の後に得られた透明な黄色の反応性中間物は、直ちにジイミンの沈殿により不均質になった。混合物は次いで、環境温度において1時間攪拌された後、5℃に冷却された。沈殿物は、焼結ガラス上で濾過により集められ、そして冷メタノールで十分に洗浄され、次いで、残余のアルデヒドの痕跡を取り除くために、氷冷したメタノール中に再懸濁され、そして濾過された。白色の沈殿物(49g)が次に、乾燥機中で真空下に乾燥された(F=148℃)。

【0036】 2) 1リットルの三つ首フラスコ中に、工程1)において得られたジイミンの20gが、400ミリリットルの無水エタノール中の懸濁状態で入れられた。次に、ペレット状の2.27gの水素化ホウ素ナトリウムが加えられ、そして混合物は、55～60℃に加熱された。約45分後、反応物は透明になった。混合物は55～60℃で2時間保持され、次いで環境温度にゆ

表1

|             | 炭素    | 水素   | 窒素   | 酸素    |
|-------------|-------|------|------|-------|
| 計算値%        | 67.37 | 7.00 | 9.25 | 16.38 |
| (0.2の水を伴って) |       |      |      |       |
| 測定値%        | 66.95 | 6.96 | 9.19 | 16.26 |

#### 【0039】

##### 【実施例2】

N, N'-ビス-(2-メチル-トリアゾール-4-イルメチル)-N, N'-ビス-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)エチレンジアミンの調製

この化合物を調製するために、実施例1の最初の二つの工程1)及び2)が繰り返された。

【0040】 3) 1.5gのN, N'-ビス-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)エチレンジアミンジクロロハイドレートが、30ミリリットルの1:1のエタノール/水の混合物中に溶解された。溶液のpHは、ソーダ溶液を使用して11にされた。10ミリリットルの水中における溶液の状態での1.25gの4-クロロメ

つくりと戻され、そしてpH<1になるまで水性の6N塩酸溶液を使用して加水分解された。反応物は黄色になり、次いで、沈殿がすばやく形成した。混合物は、軽く攪拌しながら、約1時間、プラス5℃に冷却された。沈殿物は、焼結ガラス上で濾過され、そして無水エタノールで洗浄され、その後、乾燥機中で真空において乾燥された。得られたN, N'-ビス-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)エチレンジアミンジクロロハイドレートは、最終工程においてその状態で使用された。

【0037】 3) 上記の工程2)において得られた2gのN, N'-ビス-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)エチレンジアミンジクロロハイドレートが、30ミリリットルの水中に溶解された。溶液のpHは、ソーダ溶液を使用して11にされた。1.35gの2-ピコリクロリドを含む溶液が、15ミリリットルの水に一度に加えられた。混合物は、ソーダ溶液を添加することにより10～11の間にpHを保持しつつ、40℃に4時間加熱された。反応物は次いで、25ミリリットルのジクロロメタンを使用して3回抽出され、次いで有機層が、NaClで飽和された水で洗浄された。乾燥及び乾燥-蒸発後に、1.6gの褐色の油が得られた。この油は、シリカカラムにおけるクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール溶出液)により精製された。油状のN, N'-ビス-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)-N, N'-ビス-(2-ピリジルメチル)エチレンジアミンの1.4gが得られた(収率=57%)。それは次に、結晶化され、従って、106℃の融点を持つ白色の固体を生じた。該固体の<sup>1</sup>H-NMRスペクトル(400MHz)、マススペクトル及び元素分析値(表1)は、期待された構造と一致した。

#### 【0038】

##### 【表1】

チル-2-メチルチアゾールの溶液が、一度に加えられた。混合物は、ソーダ溶液を添加することにより10～11の間にpHを保持しつつ、45℃で5時間加熱された。冷却後、エタノールが真空下で蒸発され、そして混合物が濃塩酸を使用してpH1まで酸性にされた。抽出が25ミリリットルのジクロロメタンを使用して3回実行され、次いで、有機層が乾燥され、そして乾燥-蒸発が実施された。得られた油は、(10ミリリットルのエタノール)+(0.5ミリリットルの濃塩酸)中に入れられた。生じた沈殿物は濾過され、そしてエチルエーテル中で洗浄された。固体は次に、1%の水を含む20ミリリットルのイソプロパノール中で再結晶された。このようにして、190℃の融点を持つ白色粉末の600m

gが得られた。該粉末の $^1\text{H}$ -NMRスペクトル(400MHz)及び元素分析値(表2)は、期待された構造(ジクロロハイドレートとして存在して)と一致し

表2

|              | 炭素    | 水素   | 窒素   | 酸素    | 硫黄   | 塩素   |
|--------------|-------|------|------|-------|------|------|
| 計算値%         | 53.24 | 6.20 | 7.76 | 14.09 | 8.87 | 9.84 |
| (0.35の水を伴って) |       |      |      |       |      |      |
| 測定値%         | 53.53 | 6.19 | 7.75 | 14.18 | 8.66 | 9.82 |

【0042】

【実施例3】

N, N'-ビス-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-N, N'-ビス-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)エチレンジアミンの調製

この化合物を調製するために、実施例1における最初の二つの工程1)及び2)が、まず繰り返された。

【0043】3) 1.5gのN, N'-ビス-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)エチレンジアミンジクロロハイドレートが、30ミリリットルの水1:1中に溶解された。溶液のpHは、ソーダ溶液を使用して11にされた。30ミリリットルのエタノール中における溶液の状態での1.1gの2-クロロメチルベンズイミダゾールの溶液が、一度に加えられた。混合物は、ソーダ

表3

|             | 炭素    | 水素   | 窒素    | 酸素    | 塩素   |
|-------------|-------|------|-------|-------|------|
| 計算値%        | 55.88 | 6.50 | 10.29 | 18.63 | 8.70 |
| (3.5の水を伴って) |       |      |       |       |      |
| 測定値%        | 55.46 | 6.61 | 10.31 | 18.75 | 8.36 |

【0045】

【実施例4】

医薬品組成物の実施例

- N, N'-ビス-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)-N, N'-ビス-(2-ピリジルメチル)エチレンジアミン(実施例1の化合物) :

|                 |         |
|-----------------|---------|
| - 90%エタノール :    | 0.10g   |
| - 70%ソルビトール :   | 1.00g   |
| - サッカリンナトリウム :  | 0.50g   |
| - 防腐剤 :         | 0.01g   |
| - 香料 :          | 0.04g   |
| - 精製水 (q s p) : | 適量      |
|                 | 5ミリリットル |

この飲用に適する組成物は、少なくとも3~5週間、1日に1~2回投与されて、殆どの神経変成疾病を効果的に治療する。

【0046】この飲用に適する溶液において、実施例1に従う化合物は、実施例2及び3の化合物の一つの同一の量を使用して有利に置き換えられ得る。

- N, N'-ビス-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)-N, N'-ビス-(2-ピリジル-メチル)エチレンジアミン(実施例1の化合物) :

|             |        |
|-------------|--------|
|             | 0.50%  |
| - ホホバ油 :    | 13.00% |
| - カリウムソルベート | 0.30%  |

た。

【0041】

【表2】

溶液を添加することにより10~11の間にpHを保持しつつ、45℃で5時間加熱された。冷却後、エタノールが真空下で蒸発され、そして反応物は0℃に冷却された。形成された沈殿物は濾過され、そして水で洗浄された。固体は、(15ミリリットルの水)+(0.5ミリリットルの濃塩酸)中に入れられ、次に濾過され、水で洗われた。固体は次いで、10ミリリットルの98:2水/エタノール混合物中で再結晶された。150℃の融点(分解)を持つ白色粉末の350mgが得られた。該粉末の $^1\text{H}$ -NMRスペクトル(400MHz)及び元素分析値(表3)は、期待された構造(ジクロロハイドレートの形態において)と一致した。

【0044】

【表3】

本発明に従う飲用に適する懸濁液が、次の成分を混合することにより調製された。

【0047】

【実施例5】

化粧品組成物の実施例

水中油型エマルジョンが、次の成分を混合することにより本発明に従って調製された。



13

14

|                      |         |
|----------------------|---------|
| - シクロペンタジメチルシロキサン：   | 10.00%  |
| - ステアリルアルコール：        | 1.00%   |
| - ステアリン酸：            | 4.00%   |
| - ポリエチレングリコールステアレート： | 3.00%   |
| - ビタミンE：             | 1.00%   |
| - グリセロール：            | 3.00%   |
| - 防腐剤：               | 0.05%   |
| - 水 (q s p)：         | 100.00% |

一日当り 1 回、好ましくは夕方に、規則的に使用された時、この組成物は、特に顕著に皮膚の老化を防止し得る。更に、組成物は顕著な経時安定性を有しており、そして活性な化合物が酸化現象に対する保護を可能にした

10 ことが分かった。この組成物において、実施例 1 の化合物は、実施例 2 及び 3 の化合物の一つの同一の量により有利に置き換えられ得る。

フロントページの続き

| (51) Int. Cl. <sup>6</sup> | 識別記号  | 庁内整理番号 | F I            | 技術表示箇所 |
|----------------------------|-------|--------|----------------|--------|
| A 6 1 K 31/425             | A A A |        | A 6 1 K 31/425 | A A A  |
| 31/44                      | A D A |        | 31/44          | A D A  |
| C 0 7 D 213/38             |       |        | C 0 7 D 213/38 |        |
| 235/20                     |       |        | 235/20         |        |
| 249/02                     |       |        | 249/02         |        |